

BEST AVAILABLE COPY

1/5/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c) 1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

000986991

WPI Acc No: 73-64273U/197343

Hypoglycaemic phenoxy-pyridylalkanes - from phenylalkanols and hydroxyalkylpyridines with carbodiimide or from salt and corresp. halides

Patent Assignee: BEECHAM GROUP LTD (BEEC); LAB ROBAPHARM (LROB)

Number of Countries: 015 Number of Patents: 017

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 2316881	A	19731011				197343 B	
BE 797715	A					197343	
NL 7304610	A					197343	
FR 2182933	A	19740118				197406	
ZA 7301853	A	19731128				197406	
DD 106834	A	19740705				197437	
JP 49100091	A	19740920				197447	
GB 1437781	A	19760603				197623	
CH 576961	A	19760630				197629	
CA 999868	A	19761116				197649	
AT 7302867	A	19770215				197709	
IL 41825	A	19770331				197716	
US 4036844	A	19770719				197730	
US 4053607	A	19771011				197742	
CS 7302387	A	19770915				197749	
RO 62274	A	19770825				197821	
RO 63069	A	19780331				197903	

Priority Applications (No Type Date): GB 7215280 A 19720404

Abstract (Basic): DE 2316881 A

Cpds. of formulae (I) and (II) and acid addn. salts (where Py = opt. substd. pyridyl, N-oxidised or quat. pyridyl, and A = (alk-O), (O-alk) or (alk-O-alk) in which alk = 1-6C (pref. 1-3C) alkylene; R1 = COOH or a gp. metabolised to COOH or acyl; R2-4 = H, COOH or a gp metabolised to it, or acyl, OH, NO2, NH2, alkoxy, aryloxy, arylalkoxy or halogen (pref. R3, R4 = H), provided that R1 is not = CH3, CN or COOMe if Py = 2-pyridyl or 5-ethylpyrid-2yl and A = (O-CH2) and R2, R3, R4 = H or halogen) are used as hypoglycaemics many cpds. also being hypolipaemics. Cpds are prepd. from phenylalkanols and hydroxyalkylpyridines with carbodiimides or from K-salts of one with a halide of the other reactant without the use of condensing agents.

Title Terms: HYPOGLYCAEMIC; PHENOXY; PYRIDYL; PHENYL; CARBODIIMIDE; SALT;

CORRESPOND

Derwent Class: B03

**International Patent Class (Additional): A61K-027/00; A61K-031/44;
C07C-043/20; C07D-029/24; C07D-031/28; C07D-213/55**

File Segment: CPI

(51)

Int. Cl.:

C 07 d, 29/24

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.: 12 p, 1/01

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

Offenlegungsschrift 2 316 881

Aktenzeichen: P 23 16 881.2

Anmeldetag: 4. April 1973Offenlegungstag: 11. Oktober 1973

Ausstellungspriorität: —

(31)

Unionspriorität

(32)

Datum: 4. April 1972

(33)

Land: Großbritannien

(31)

Aktenzeichen: 15280-72

(54)

Bezeichnung: Biologisch aktive Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneipräparate

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Beecham Group Ltd., Brentford, Middlesex (Großbritannien)

Vertreter gem. § 16 PatG: Jung, E., Dipl.-Chem. Dr.phil.; Schirdewahn, J., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

(72)

Als Erfinder benannt: Thorne, David Edward, Cranleigh, Surrey (Großbritannien);
Engel, Kurt, Basel (Schweiz)

DT 2316881

DIPL.-CHEM. DR. ELISABETH JUNG
DIPL.-PHYS. DR. JÖRGEN SCHIRDL-WAHN
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 40.
CLEMENSSTRASSE 33
TELEFON 34 60 67
TELEGRAMM-ADRESSE: INVENT/MÜNCHEN
TELEX 6-23 656

2316881

u.Z.: H 328 C (J/ME/hg/k)

4. April 1973

Case A 618

BEECHAM GROUP LIMITED,
Brentford, Middlesex, England

" Biologisch aktive Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung
und diese Verbindungen enthaltende Arzneipräparate "

Priorität: 4. April 1972, Grossbritannien, Nr. 15 280/72

Die Erfindung betrifft Verbindungen, die hypoglykämische Aktivität besitzen und zur Behandlung von hyperglykämischen Zuständen, wie Diabetes mellitus, geeignet sind, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneipräparate.

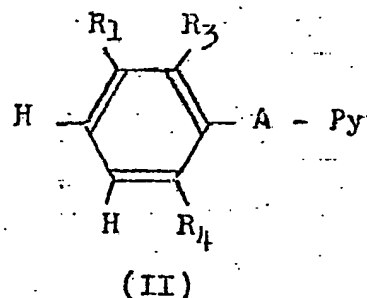
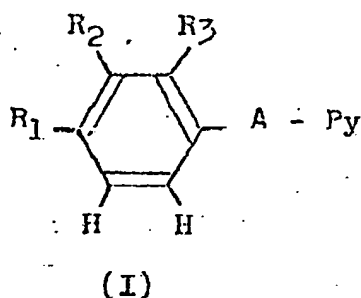
Zur Zeit beruht die antidiabetische Therapie auf der Verabreichung von entweder Sulfonylharnstoff- oder Biguanid-Verbindungen. Sulfonylharnstoff-Verbindungen setzen Insulin aus dem Pankreas frei, Biguanidverbindungen hemmen die Glukose-Aufnahme aus dem Dünndarm und die Glukoneogenese in der Leber und erhöhen unter gewissen Bedingungen die periphere Glukose-Verwertung.

309841/1168

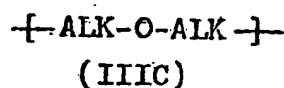
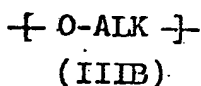
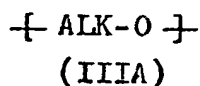
ORIGINAL INSPECTED.

Es wurde nun festgestellt, dass eine Anzahl von basischen Äthern zur Behandlung des Diabetes mellitus gegenüber den bisher erhältlichen Sulfonylharnstoff- und Biguanid-Verbindungen Vorteile haben. Vorversuche haben gezeigt, dass diese basischen Äther bei mit Alloxan behandelten Mäusen eine hypoglykämische Aktivität haben. Weitere Versuche mit normalen Mäusen und anderen Tieren, wie Ratten, Meerschweinchen und Totenkopffäffchen, bestätigen diese Vorversuche.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder (II) sowie deren Säureadditionssalze,



in denen Py einen gegebenenfalls substituierten 2-, 3- oder 4-Pyridylrest, einen N-oxydierten oder quartären Pyridylrest und A einen Rest der Formeln (IIIA), (IIIB) oder (IIIC) bedeutet,



in denen ALK einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R₁ eine Carboxylgruppe oder

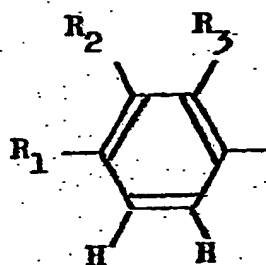
309841/1168

eine Gruppe darstellt, die im menschlichen Körper in eine Carboxyl- oder Acylgruppe umgewandelt wird, R_2 , R_3 und R_4 je ein Wasserstoffatom, eine Carboxylgruppe, eine Gruppe, die im menschlichen Körper in eine Carboxylgruppe umgewandelt wird, eine Acyl-, gegebenenfalls veresterte Hydroxyl-, Nitro- oder Aminogruppe, einen Alkoxy-, Arylalkoxy- oder Aryloxyrest oder ein Halogenatom bedeuten, mit der Massgabe, dass R_1 keine Methyl-, Cyan- oder Methoxycarbonylgruppe sein kann, wenn Py ein 2-Pyridyl- oder 5-Äthylpyrid-2-yl-Rest, A einen Rest der Formel $-\text{[O-CH}_2\text{]}-$ und R_2 , R_3 und R_4 je ein Wasserstoff- oder Halogenatom sind.

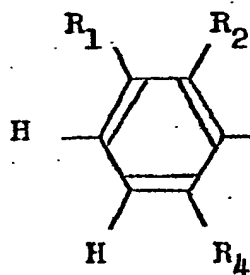
Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln (I) oder (II), das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V) kondensiert,



in denen n und m je den Wert 0 oder 1 haben, vorausgesetzt $n+m \neq 0$, ALK und Py wie in den Formeln (I) oder (II) definiert sind und B einen Rest der Formeln (IA) oder (IIA) bedeutet,



(IA)



(IIA)

in denen R_1 , R_2 , R_3 und R_4 wie in Formel (I) oder (II) definiert sind.

Diese Kondensationsreaktion wird mit Hilfe eines Kondensationsmittels, wie einem Carbodiimid, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, oder einem Carbonyldiimidazol, durchgeführt. Man kann aber auch ein Halogenid, z.B. ein Chlorid oder Bromid, der Verbindung der Formel (IV) oder (V) mit einem Salz, z.B. Kalium- oder Natriumsalz, der entsprechenden Verbindung der Formel (V) bzw. (IV) umsetzen. Vorzugsweise werden die Substituenten im Phenyl- und/oder Pyridylring nach der Kupplungsreaktion verändert. Bei der Herstellung von Verbindungen der Formel (I) oder (II), in denen R_1 oder jeder andere Substituent eine Amid- oder Carboxylgruppe ist, stellt man daher vorzugsweise zuerst die entsprechende Verbindung, in der R_1 oder jeder andere Substituent eine Carbonsäureestergruppe ist, her und wandelt diese Gruppe dann in eine Carboxyl- oder Amidgruppe in an sich bekannter Weise um. Weitere Einzelheiten des erfindungsgemässen Verfahrens können den Beispielen entnommen werden.

Für die aus der Literatur schon bekannten Verbindungen der Formel (I) oder (II), in denen Py ein 2-Pyridyl- oder 5-Äthylpyrid-2-yl-Rest, A eine Gruppe der Formel $-\text{O}-\text{CH}_2-$, R_1 eine Methyl-, Cyan- oder Methoxycarbonylgruppe und R_2 , R_3 und R_4 je ein Wasserstoff- oder Halogenatom sind, ist nur eine insektizide oder fungizide Wirkung beschrieben. Die hypoglykämische Wirkung der Verbindungen der Formeln (I) und (II) ist daher neu und überraschend.

309841/1168

Für den Rest ALK der Formel (IIIA), (IIIB) oder (IIIC) ist eine Methylen-, Äthyl- oder n-Propylen-Gruppe bevorzugt.

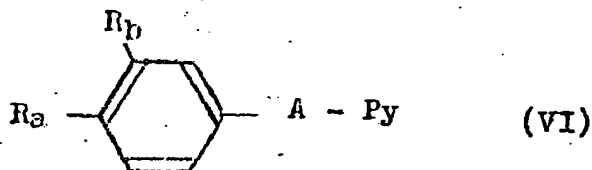
Es wurde festgestellt, dass eine N-oxydierte oder quartäre Pyridylgruppe die hypoglykämische Aktivität der Verbindungen der Formel (I) oder (II) vermindert. Daher wird für Py ein gegebenenfalls substituierter 2-, 3- oder 4-Pyridylrest bevorzugt. Besonders bevorzugt sind 2- und 3-Pyridylreste.

Beispiele für geeignete Substituenten sind Halogenatome, niedere Alkyl-, Alkoxy-, Aryloxy-, Arylalkoxy- oder Acylreste, Hydroxy-, Amino-, Nitro- oder Carboxylgruppen oder deren Salz, Ester- oder Amidderivate. Vorzugsweise befinden sich die Substituenten des Pyridylringes in meta- oder para-Stellung zum Rest A . Vorzugsweise ist der Ring mit Carboxylgruppen oder mit Gruppen, die im menschlichen Körper in eine Carboxyl- oder Acylgruppe übergeführt werden, substituiert. Beispiele für derartige Gruppen sind Salze, Ester- oder Amidderivate von Carboxylgruppen, Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylreste, insbesondere solche mit einer ungeraden Anzahl von Kohlenstoffatomen, und Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylreste, die mit einem Alkoxy-, Aryloxy- oder Arylalkoxyrest oder einer gegebenenfalls veresterten Hydroxyl- oder Carboxylgruppe oder deren Salz, Ester- oder Amidderivat substituiert sind.

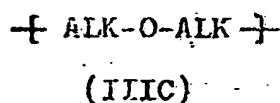
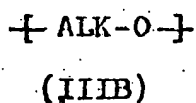
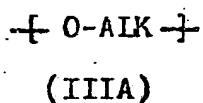
Es wurde festgestellt, dass Substituenten in Stellung 2 des Phenylringes die hypoglykämische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen vermindern. Daher sind in den Verbindungen der Formel (I) oder (II) R_3 und R_4 vorzugsweise Was-

serstoffatome.

Die untersuchten Verbindungen sind stark sauer. Die bevorzugten/erfindungsgemässen Verbindungen sowie deren Säureadditionssalze haben die Formel (VI)



in der Py ein 2-, 3- oder 4-Pyridylrest, der gegebenenfalls in meta- oder para-Stellung zur Gruppe Py-A-Bindung mit einer Carboxylgruppe oder deren Salz, Ester oder Amid, einem Alkylrest mit einer ungeraden Anzahl an Kohlenstoffatomen oder einen mit einer Carboxylgruppe, deren Salz, Ester oder Amid substituierten Alkylrest mit einer geraden Anzahl an Kohlenstoffatomen, substituiert ist, A ein Rest der Formeln (IIIA), (IIIB) oder (IIIC) bedeutet,



in denen ALK ein geradkettiger Alkylrest mit 1 bis 6, insbesondere 1 bis 3, Kohlenstoffatomen und R_a und R_b je ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylgruppe, deren Salz, Ester oder Amid oder ein Alkylrest mit einer ungeraden Anzahl an Kohlenstoffatomen oder ein mit einer Carboxylgruppe, deren Salz, Ester oder Amid substituiertes Alkylrest/ist, wobei mindestens einer der Reste R_a und R_b kein Wasserstoffatom ist, mit der

309841/1168

Maassgabe, dass weder R_a noch R_b eine Methyl- oder Methoxy-carbonylgruppe ist, wenn Py ein 2-Pyridyl- oder 5-Äthylpyrid-2-yl-Rest und A ein Rest der Formel $-\text{[O-CH}_2\text{]}-$ ist.

Folgende Verbindungen sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze sind besonders bevorzugt, da ihre hypoglykämische Aktivität besonders hoch ist :

4-Methylphenoxy-3'-pyridylmethan
4-n-Propylphenoxy-2'-pyridylmethan
4-Methylbenzyloxy-2'-pyridyläthan
1-(4-Methylbenzyloxy)-3-(2'-pyridyl)-n-propan
4-Hydroxymethylphenoxy-2'-pyridylmethan
4-Carboxyphenoxy-2'-pyridylmethan
4-Carboxymethylphenoxy-2'-pyridylmethan
4-Carboxyäthylphenoxy-2'-pyridylmethan
4-Carboxyäthyläthylenphenoxy-2'-pyridylmethan
4-ß-Carboxyäthyläthylphenoxy-2'-pyridylmethan
4-Carbamylphenoxy-2'-pyridylmethan
4-Carbamylphenoxy-3'-pyridylmethan
4-Carbamylphenoxy-4'-pyridylmethan
4-Carboxyäthylphenoxy-3'-pyridylmethan
3-(6-Methyl)-pyridoxy-4'-methylphenylmethan
3-(6-Methyl)-pyridoxy-4'-carboxyäthylphenylmethan.

Zur Herstellung der Säureadditionssalze werden Säuren verwendet, die nach Umsetzung mit der freien Base Salze bilden, deren Anion pharmakologisch verträglich ist. Besonders geeignet sind anorganische Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und Schwefelsäure sowie organische Säuren, wie Essig-, Zitronen-, Apfel-, Wein- und Milchsäure. Wird die Verbindung der Formel (I) oder (II) in Form ihres Salzes verwendet, so ist der basische Äther selbst der aktive Anteil des therapeutisch wirksamen Moleküls. Durch geeignete Wahl des Salzes, der Löslichkeit, Absorption oder anderen Eigenschaften kann die Verbindung verändert werden.

Wie bereits erwähnt, wirken die erfindungsgemässen Verbindungen hypoglykämisch und sind daher zur Behandlung des Diabetes mellitus geeignet. Ein weiterer Vorteil vieler Verbindungen der Formel (I) oder (II) ist ihre hypolipämische Wirkung. Da erhöhte Serumcholesterin- und triglyceridspiegel bei Diabetes-Patienten oft vorkommen, ist diese hypolipämische Wirkung sehr erwünscht.

Die Dosis-abhängigen Eigenschaften der erfindungsgemässen

Verbindungen sind je nach Verbindung verschieden.

Die aktivste untersuchte Verbindung senkt den Blutzuckerspiegel in normalen und mit Alloxan behandelten Mäusen bei Dosen von 30 bis 300 mg/kg. Bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Totenkopffäffchen dauert die hypoglykämische Wirkung der erfindungsgemässen Verbindungen im allgemeinen zwischen

2 und 6 Stunden. Im Fall von 4-Carboxyäthylphenoxy-2'-pyridyl-

309841/1168

methan ist ein geeigneter Dosisbereich für den Menschen etwa 0,5 bis 30 mg/kg/Tag, vorzugsweise etwa 5 mg/kg/Tag.

Die erfindungsgemässen Verbindungen, insbesondere 4-Carboxyäthylphenoxy-2'-pyridylmethan, wirken auf andere Weise als die Sulfonylharnstoffe, da sie kein Insulin freisetzen. Wie die Biguanide hemmen die Verbindungen der Formel (I) oder (II) die Glukoseaufnahme des Dünndarms; ihre Wirkung auf die periphere Glukoseverwertung ist jedoch therapeutisch zufriedenstellender. Die bevorzugten Verbindungen der Formel (I) oder (II) verursachen vermutlich eine geringere Milchsäure-Acidose und auch geringere gastrointestinale Reizungen als die Biguanide..

Die Erfindung betrifft daher ferner Arzneipräparate, die durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel (I) oder (II) als Wirkstoff in Kombination mit pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln gekennzeichnet sind.

Wie üblich werden diese Arzneipräparate von einer geschriebenen oder gedruckten Verordnung oder Beschreibung zur Verwendung dieses Blutzucker senkenden Mittels begleitet.

Zur Konfektionierung der Arzneipräparate werden die erfindungsgemässen Verbindungen einem pharmakologisch verträglichen Trägerstoff, einem Getränk oder einem Nahrungsmittel einverleibt. Die Arzneipräparate können in Form von Tabletten, Lutschtabletten, Pulver, Kapseln, Brei, Pastillen oder Bonbons konfektioniert werden. Die Wahl des Trägermittels

309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

richtet sich nach den gewünschten Eigenschaften des Arzneipräparates. In festen Arzneipräparaten werden als Trägermittel Magnesiumsalze, Stärke, Lactose, Talk oder Kreide verwendet. Die Arzneipräparate können aber auch in Form einer leicht verdaulichen Kapsel, z.B. einer Gelatinekapsel, die die erfindungsgemäße Verbindung enthält, vorliegen. Auch ein Sirup, eine Lösung oder eine Suspension ist geeignet. Spezielle Beispiele für flüssige pharmakologisch verträgliche Verdünnungsmittel sind Äthylalkohol, Glycerin, Natriumchloridlösung und Wasser, die gegebenenfalls herkömmliche Duft- oder Farbstoffe enthalten können. Die erfindungsgemäße Verbindung kann auch in ein Nahrungsmittel, z.B. in einen Keks, einverleibt werden.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

4-Carboxyäthylphenoxy-2'-pyridylmethan

17,5 g 2-Hydroxymethylpyridin in 80 ml Äthylacetat werden bei 0°C unter Rühren mit 15 g Phosphoroxchlorid versetzt. Das Gemisch wird 1 Stunde im Wasserbad erhitzt und dann 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und die Lösung mit Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht. Es bildet sich ein Öl, das mit Äther extrahiert wird. Die Ätherextrakte werden zweimal mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wird wie-

309841/1168

derum abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Man erhält 14,5 g (71 Prozent der Theorie) 2-Chlormethylpyridin. Eine Lösung von 2,8 g Natrium in 100 ml Äthanol wird zunächst mit 19,6 g 4-Hydroxybenzoesäure/^{-Äthylester} in 100 ml Äthanol und dann mit 15,0 g 2-Chlormethylpyridin versetzt; das Gemisch wird 4 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Natriumchlorid abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der verbleibende Feststoff wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 16,7 g (55 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Fp. 78°C.

Gemäss Beispiel 1, d.h. Reaktion des Natriumsalzes eines geeigneten Pyridinderivats mit dem Chlorid eines geeigneten ^{-säureester} Hydroxybenzoesäure/ , werden die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Verbindungen Nr. 1 bis 11, 15, 16, 18, 20, 22, 23, 26, 28, 35 und 42 hergestellt. Die Struktur der Verbindungen wird durch Elementaranalysen, IR- und NMR-Spektren bestätigt.
 IR γ_{max} (KBr): 2991, 1710, 1270, 768 cm^{-1} .
 NMR $T(\text{CDCl}_3)$: -1,37 d (J, 4 Hz, 1 aromatisches Proton); 1,9-3 M. (7 x aromatische Protonen); 4,75 s (CH_2); 5,65 q (J, 8 Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 8,64 t (J, 8 Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

Beispiel 2

4-Carboxyphenoxy-2'-pyridylmethan
 2,0 g der gemäss Beispiel 1 hergestellten Verbindung werden mit 50 ml einer 20prozentigen Natriumlauge 4 Stunden am Rückfluss erhitzt. Dann wird die Lösung abgekühlt und mit Eisessig angesäuert. Der sich abscheidende Feststoff wird abfiltriert, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 1,6 g (90 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Fp. 214°C.

309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

Gemäss Beispiel 2, d.h. alkalische Hydrolyse eines geeigneten Äthylesters, werden die Verbindungen Nr. 19, 24, 25 und 27 hergestellt. Auch hier wird die Struktur durch Elementaranalysen, IR- und NMR-Spektren bestätigt.

IR ν_{\max} (KBr): 1690, 1600, 1260, 768 cm^{-1} .

NMR $\mathcal{T}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: -1,4 d, (J, 4 Hz, 1 aromatisches Proton); 2-3 M (7 x aromatische Protonen); 4,75 s (CH_2).

Beispiel 3

3-(6-Methyl)-pyridoxy-4-tolylmethan

Eine Lösung von 1,2 g Natrium in Äthanol wird nacheinander mit 5,5 g 3-Hydroxy-6-methylpyridin in 150 ml Äthanol und 7,1 g p-Äthylbenzylchlorid versetzt, und das Gemisch wird 5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Natriumchlorid abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der verbleibende Feststoff wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 4,6 g (42 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Fp. 71°C.

Gemäss Beispiel 3 werden die Verbindungen Nr. 36 und 37 hergestellt. Die Struktur wird durch Elementaranalysen, IR- und NMR-Spektren bestätigt.

IR ν_{\max} (KBr): 2920, 1255, 1010, 810 cm^{-1} .

NMR $\mathcal{T}(\text{CD}_3\text{Cl}_3)$: -1,75 d (J, 3 Hz, 1 aromatisches Proton); 2,58 - 2,97 M (6 x aromatische Protonen); 4,88 s (CH_2); 5,60 q (J, 8 Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$); 7,50 s (CH_3); 8,62 t (J, 8 Hz, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

Beispiel 4

4-Carbamylphenoxy-2'-pyridylmethan-hydrochlorid

13,7 g 4-Hydroxybenzamid werden in 150 ml 2,3 g Natrium enthaltendem Isopropylalkohol bei 60°C gelöst. Dann wird die Lösung mit 14,0 g 2-Picolychlorid versetzt und das Gemisch 5 Stunden bei 100°C stehen gelassen. Danach wird das Lösungs-

309841/1168

mittel abdestilliert und der Rückstand in Äthanol gelöst. Die unlöslichen Stoffe werden abfiltriert, der Alkohol wird abgedampft. Der verbleibende Rückstand wird in 2n Salzsäure gelöst und die Lösung mit Holzkohle entfärbt. Anschliessend wird die Lösung zur Trockene eingedampft, der Rückstand wird zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 17,8 g (67,5 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Fp. 208 bis 210°C.

Gemäss Beispiel 4 werden die Verbindungen Nr. 30 und 31 hergestellt. Die Struktur wird durch Elementaranalysen, IR- und NMR-Spektren bestätigt.

B e i s p i e l 5

4-Carbonylhydrazinophenoxy-2'-pyridylmethan

3,0 g der gemäss Beispiel 1 erhaltenen Verbindung und 10 ml Hydrazinhydrat werden zusammen mit 20 ml Äthanol am Rückfluss erhitzt. Die heisse Lösung wird filtriert und abgekühlt. Der sich abscheidende Feststoff wird abfiltriert, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 2,0 g (71 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Fp. 185 bis 186°C.

IR γ_{\max} (KBr): 3360, 1620, 1600, 760 cm^{-1} .

NMR $\mathcal{T}/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$: -0,4 s (NH), 1,37 d (J, 4 Hz, 1 aromatisches Proton); 2,1-3 M (7x aromatische Protonen); 4,75 s (CH_2); 5,55 s (NH_2).

B e i s p i e l 6

4-(1- \int 3,5-Dimethylpyrazol \int)-carbonylphenoxy-2'-pyridylmethan

3,58 g der gemäss Beispiel 5 hergestellten Verbindung und 1,5 ml Acetylaceton werden zusammen in 100 ml Äthanol 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Danach wird die Lösung zur Trockene

309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

eingedampft und der Rückstand aus Petroläther (Siedebereich 60 bis 80°C) umkristallisiert. Man erhält 1,26 g (28 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Fp. 106°C.

IR ν_{max} (KBr): 1700, 1345, 926, 758 cm^{-1} .

NMR τ (CDCl₃): -1,4-3,07 τ (8 x aromatische Protonen); 3,98 s (CH); 4,74 s (CH₂); 7,4 s (CH₂); 7,80 s (CH₂).

Beispiel 7

4-(Äthoxyhippuryl-ox)-2'-pyridylmethan

3,5 g Glycinäthylester-hydrochlorid werden in 75 ml Dichlormethan suspendiert, 3,4 ml Triäthylamin werden hinzugegeben, und das Gemisch wird 5 Minuten gerührt. Danach wird das Gemisch filtriert und mit 5,7 g der gemäss Beispiel 2 erhaltenen Verbindung sowie 5,1 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Das Gemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Unlösliche Stoffe werden dann abfiltriert, die Lösung wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 3,5 g (49 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Fp. 107 bis 108°C.

IR ν_{max} (KBr): 3275, 2900, 1740, 1500, 855, 772 cm^{-1} .

NMR τ ((CD₃)₂SO): -1,35-3 τ (8 x aromatische Protonen); 4,75 s (CH₂); 5,87 q (J, 8 Hz, O-CH₂-CH₃); NH überlappt in q bei 5,87 τ ; 6,72 s (CH₂); 8,8 t (J, 8 Hz, O-CH₂-CH₃).

Beispiel 8

3-(6-Methyl)-pyridoxy-4'-carboxyäthylphenylmethan

23,68 g p-Toluylsäure-äthylester, 23,5 g N-Bromsuccinimid und 0,05 g α -Azobutyronitril werden zusammen in Tetrachlorkohlenstoff 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Man erhält 36,05 g p-Carboxyäthylbenzylbromid. Davon werden 13,7 g einer Lösung von 6,2 g 3-Hydroxy-6-methylpyridin in 130 ml 1,3 g Natrium enthaltendem Äthanol hinzu-

309841/1168

gegeben; die Lösung wird 3 Stunden am Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird das Natriumchlorid abfiltriert, die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Petrol-Äther (Siedebereich 60 bis 80°C) umkristallisiert. Man erhält 8,4 g (53 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Fp. 61°C.

B e i s p i e l 9

1-(4-Methylbenzyloxy)-2-(2'-pyridyl)-Äthan

13,0 g 2-(2-Hydroxyäthyl)-pyridin werden in 50 ml 2,3 g Natrium enthaltendem Methan gelöst und die Lösung unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Natriumsalz wird in 50 ml Toluol suspendiert. Nach Zugabe von 24,0 g α -Brom-p-xylol wird das Gemisch 5 Stunden auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 2n Salzsäure gelöst und mit Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch gemacht und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatphase wird mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Der Rückstand wird unter vermindertem Druck destilliert. Man erhält 3,0 g (14,8 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Kp. 115 bis 118°C bei 0,15 mm.

Nach dem Verfahren von Beispiel 9 werden die Verbindungen Nr. 12 und 14 hergestellt. Die Struktur wird durch Elementaranalysen, IR- und NMR-Spektren bestätigt.

309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

IR ν_{\max} (KBr): 2860, 1593, 1095, 805, 755 cm^{-1} .

NMR $\mathcal{J}(\text{CDCl}_3)$: -1,52 d (J, 4 Hz, 1 aromatisches Proton) 2,4-3,1 M
(7 x aromatische Protonen); 5,55 s (CH_2); 6,15 t (J, 7 Hz,
- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -); 6,9 t (J, 7 Hz, - CH_2CH_2 -); 7,75 s (CH_3).

Elementaranalyse:

	C %	H %	N %
ber.:	79,29	7,48	6,17
gef.:	78,62	7,40	5,60
gef.:	78,46	7,59	5,97

309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

B e i s p i e l 10

4-Methylphenoxy-2'-pyridylmethan-N-oxid-hydrochlorid

5,0 g 4-Methylphenoxy-2'-pyridylmethan werden in 10 ml Essigsäure und 3,8 ml 30prozentigem Wasserstoffperoxid suspendiert. Die Lösung wird 24 Stunden auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Feststoff abfiltriert, mit Essigsäure gewaschen und nach Zugabe von Äther aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 5,5 g (87 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Fp. 126 bis 127°C.

B e i s p i e l 11

4-Methylphenoxy-1'-methylen-carboxyäthyl-pyridinium-2'-yl-methanbromid

1,9 g 4-Methylphenoxy-2'-pyridylmethan und 1,7 g Äthylbromacetat werden 4 Stunden bei 80°C in 20 ml Nitropropan erhitzt. Danach wird die Lösung abgekühlt und filtriert, der Feststoff wird mit Äther gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Man erhält 2,3 g (63 Prozent der Theorie) der gewünschten Verbindung, Fp. 187 bis 192°C.

Tabelle I enthält Daten über die Struktur und die hypoglykämische Wirkung einer repräsentativen Anzahl von Verbindungen. Die hypoglykämische Wirkung wurde an mit Alloxan behandelten Mäusen bestimmt. Die aufgeführten Werte wurden durch Messen der Blutzuckersenkung nach intraperitonealer Verabreichung einer 300 mg/kg Dosis in Carboxymethylcellulose festgelegt.

2316881

- 17 -
18

Bewertungsschlüssel

0 = < 5 %

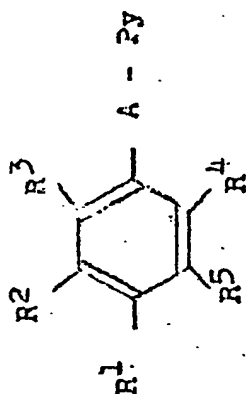
1 = 5 - 15 %

2 = 15 - 25 %

3 = 25 - 40 %

4 = > 40 %

309841/1168



Verbindung	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Py	Hypoglykämische Wirkung
1 3-Methylphenoxy-2'-pyridylmethanhydrochlorid	-OCH ₂ -	H	CH ₃	H	H	H	2-Pyridyl	2
2 4-Methylphenoxy-2'-pyridylmethanhydrochlorid	-OCH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	2-Pyridyl	4
3 4-Methylphenoxy-3'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	3-Pyridyl	4
4 4-Methylphenoxy-4'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	4-Pyridyl	2
5 4-Äthylphenoxy-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	2-Pyridyl	1

2316881

309841/1168

Tabelle I - Fortsetzung

- Seite 19 -

Verbindung	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Py	Hypoglykämische Wirkung
6 4-n-Propylphenoxy- 2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	n-C ₃ H ₇	H	H	H	H	2-Pyridyl	3
7 4-tert.-Butylphen- oxy- 2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	t-C ₄ H ₉	H	H	H	H	2-Pyridyl	2
8 2,3-Dimethylphen- oxy- 2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	H	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Pyridyl	2
9 2,5-Dimethylphen- oxy- 2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	H	CH ₃	H	CH ₃	H	2-Pyridyl	2

Tabella I - Fortsetzung

- Seite 20 -

Verbindung	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Ungesättigte Kette
10 2-Brom-4-methyl- phenoxy-2'-pyridyl- methan	-OCH ₂ -	CH ₃	H	Br	H	H	2-Pyridyl	1
11 2-Methoxy-4-methyl- 2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	CH ₃	H	CH ₃ O	H	H	2-Pyridyl	2
12 4-Methylbenzyloxy- 2'-pyridylmethan	-OCH ₂ OCH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	2-Pyridyl	3
13 1-(4-Methylbenzyl- oxy)- 2-(2'-pyridyl)ethan	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	2-Pyridyl	2
14 1-(4-Methylbenzyl- oxy)- 3-(2'-pyridyl)- n-propan	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H	2-Pyridyl	3

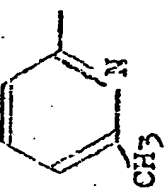
309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

2316881

Tabelle I - Fortsetzung

- Seite 21 -

Verbindung	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Py	Hypoglykämische Wirkung
15 4-Methylphenoxy-2'-(6-methyl)-pyridylmethan	-OCH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H		1
16 4-Acetophenoxy-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	CH ₃ CO-	H	H	H	H	2-Pyridyl	2
17 4-Hydroxyphenylphenoxy-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	HOCH ₂ -	H	H	H	H	2-Pyridyl	3
18 3-Carboxyethylphenoxy-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	H	C ₂ H ₅ COO-	H	H	H	2-Pyridyl	3
19 4-Carboxyphenoxy-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	-CO ₂ H	H	H	H	H	2-Pyridyl	3

309841/1168

23 6881

Tabelle I - Fortsetzung

- Seite 22 -

Verbindung	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Py	hypocytokini- sche Wirkung
20 4-Carboxymethyl- phenoxy-2'-pyridyl- methan	-OCH ₂ -	-CO ₂ CH ₃	H	H	H	H	2-Pyridyl	3
21 4-Carboxyethyl- phenoxy-2'-pyridyl- methan	-OCH ₂ -	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	H	H	2-Pyridyl	4
22 4-Carboxy-n-propyl- phenoxy-2'-pyridyl- methan	-OCH ₂ -	-CO ₂ C ₃ H ₇	H	H	H	H	2-Pyridyl	2
23 4-Carboxy-isoprop- ylphenoxy-2'-pyrid- ylmethan	-OCH ₂ -	-CO ₂ C ₃ H ₇ ^{iso}	H	H	H	H	2-Pyridyl	2
24 4-Carboxymethyl- phenoxy-2'-pyridyl- methan	-OCH ₂ -	-CH ₂ CO ₂ H	H	H	H	H	2-Pyridyl	2

309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

2316881

Tabelle I - Fortsetzung

- Seite 23 -

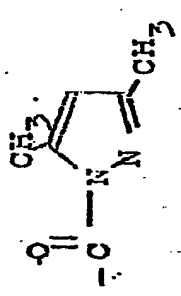
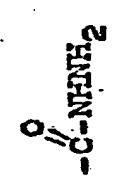
Verbindung	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Py	Hypoglykämische Wirkung
25 4-Carboxyäthylphenoxy-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	-CH=CH-CO ₂ H	H	H	H	H	2-Pyridyl	1
26 4-Carboxyäthyläthylphenoxy-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	-CH=CH-CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	H	H	2-Pyridyl	3
27 4-β-Carboxyäthylphenoxy-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	H	H	H	2-Pyridyl	2
28 4-β-Carboxyäthyläthylphenoxy-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	H	H	2-Pyridyl	4
29 4-Carbamylphenoxy-2'-pyridylmethanhydrochlorid	-OCH ₂ -	-CONH ₂	H	H	H	H	2-Pyridyl	3
30 4-Carbamylphenoxy-3'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	-CONH ₂	H	H	H	H	2-Pyridyl	4

309841/1168

2316881

Tabelle I - Fortsetzung

- Seite 24 -

Verbindung	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Py	Hydrolytische Wirkung
31 4-Carbamylphenoxy-4'-pyridylmethanhydrochlorid	-OCH ₂ -	-CONH ₂	H	H	H	H	4-Pyridyl	3
32 4-(Äthoxyhippuryl-oxy)-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	-CONHCH ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	H	H	2-Pyridyl	2
33 4-(1- β -5-Dimethyl-pyrazol-2-carbonylphenoxy)-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -		H	H	H	H	2-Pyridyl	2
34 4-Carbonylhydrazino-phenoxy-2'-pyridylmethan	-OCH ₂ -		H	H	H	H	2-Pyridyl	2
35 3-Carboxyethylphenoxy-4'-pyridylmethan	-OCH ₂ -	H	-CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	H	4-Pyridyl	4

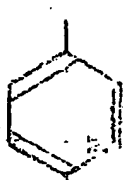
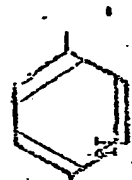
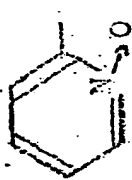

2316881

309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle I - Fortsetzung

- Seite 25 -

Verbindung	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Py	Hypoglykämische Wirkung
36 2-Pyridoxy-4'-tolylmethan	-CH ₂ O-	CH ₃	H	H	H	H	2-Pyridyl	1
37 3-Pyridoxy-4'-tolylmethan	-CH ₂ O-	CH ₃	H	H	H	H	3-Pyridyl	3
38 3-(6-Methyl)-pyridoxy-4'-tolylmethan	-CH ₂ O-	CH ₃	H	H	H	H		4
39 3-(6-Methyl)-pyridoxy-4'-carboxyethylphenylmethan	-CH ₂ O-	CO ₂ C ₂ H ₅	H	H	H	H		4
40 4-Methylphenoxy-2'-pyridylmethan-N-oxid-hydrochlorid	-OCH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H		2
41 4-Methylphenoxy-1'-methylencarboxyethyl-pyridinium-2'-ylmethanbromid	-OCH ₂ -	CH ₃	H	H	H	H		2

2316881

309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

2316881

Tabelle I - Fortsetzung

- Seite 26 -

Verbindung	A	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Py	Hypoglykämische Wirkung
42 4-Carboxyäthyl- phenoxy-3'- pyridylmethan- hydrochlorid	-OCH ₂ -	C ₂ H ₅ OCO-	H	H	H	H	3-Pyridyl	3

309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

Anwendungsbeispiel

Aus der vorstehenden Tabelle wurden eine Reihe von Verbindungen ausgewählt, um die hypoglykämische Wirkung bei normalen Mäusen festzustellen. Die Verbindungen wurden entweder oral oder intraperitoneal verabreicht. Gleichzeitig wurde die Toxizität bestimmt. Bei den ausgesuchten Verbindungen handelt es sich um die Verbindungen Nr. 2, 3, 6, 8, 11, 16, 19, 20, 21, 32, 38 und 42.

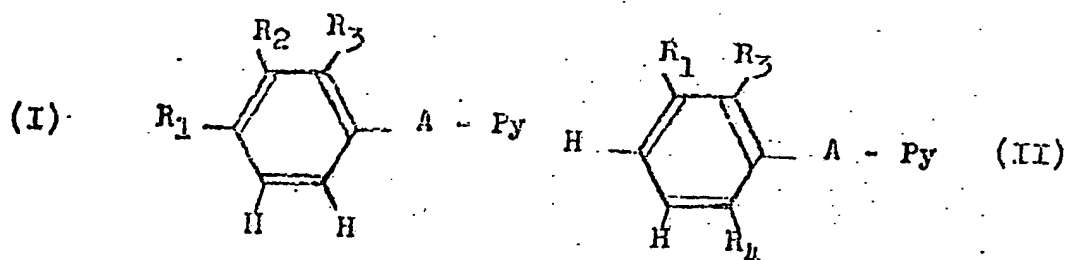
Nach Überprüfung der mit diesen Verbindungen erzielten Ergebnisse wurde die Verbindung Nr. 21 (4-Carboxyäthylphenoxy-2'-pyridylmethan) für weitere Bestimmungen ausgewählt. Diese Verbindung zeichnet sich durch geringe orale Toxizität aus und hat schon bei geringen Dosen eine gute hypoglykämische Wirkung, d.h., die Verbindung weist einen ausgezeichneten therapeutischen Index auf. Weitere biologische Daten über diese Verbindung sind in Tabelle II zusammengefasst.

Tabelle II

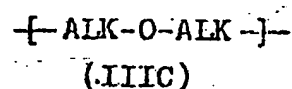
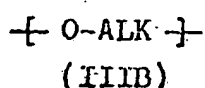
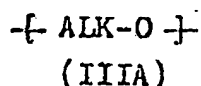
Tier	Dosis (mg/kg)	Verabrei- cung	Blutzucker- senkung, % nach Zeit t	t = Stunden
Mit Alloxan- behandelte Mäuse	300	intraperi- toneal	37	2
Normale Mäuse	300	oral	50	6
Normale Ratten	300	oral	32	6
Normale Meer- schweinchen	300	oral	64	2
Totenkopf- äffchen	100	oral	30	1
Hund (Beagle)	250	oral	25	Wiederholungs- dosis

P a t e n t a n s p r ü c h e

- (1). Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und (II) sowie deren Säureadditionssalze,



in denen Py einen gegebenenfalls substituierten 2-, 3- oder 4-Pyridylrest, einen N-oxidierten oder quartären Pyridylrest und A einen Rest der Formel (IIIA), (IIIB) oder (IIIC) bedeutet,

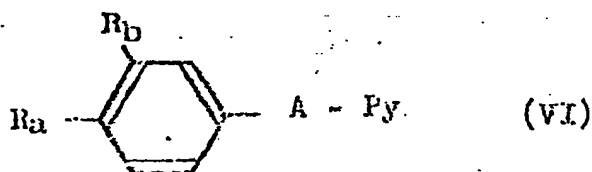


in denen ALK einen geradkettigen oder verzweigten Alkylenrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, R₁ eine Carboxylgruppe oder eine Gruppe darstellt, die im menschlichen Körper in eine Carboxyl- oder Acylgruppe umgewandelt wird, R₂, R₃ und R₄ je ein Wasserstoffatom, eine Carboxylgruppe, eine Gruppe, die im menschlichen Körper in eine Carboxylgruppe umgewandelt wird, eine Acyl-, gegebenenfalls veresterte Hydroxyl-, Nitro- oder Aminogruppe, einen Alkoxy-, Aryl-

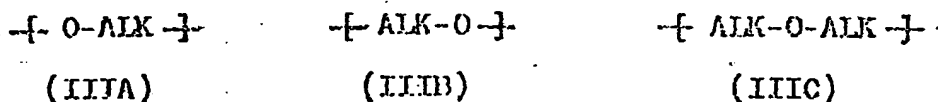
309841/1168

alkoxy- oder Aryloxyrest oder ein Halogenatom bedeuten, mit der Massgabe, dass R_1 keine Methyl-, Cyan- oder Methoxycarbonylgruppe sein kann, wenn Py ein 2-Pyridyl- oder 5-Äthylpyrid-2-yl-Rest, A ein Rest der Formel $-\text{[O-CH}_2\text{]}-$ und R_2 , R_3 und R_4 je ein Wasserstoff- oder Halogenatom sind.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel (VI) sowie deren Säureadditionssalze



in der Py ein 2-, 3- oder 4-Pyridylrest, der gegebenenfalls in meta- oder para-Stellung zur Gruppe Py-A-Bindung mit einer Carboxylgruppe oder deren Salz, Ester oder Amid, einem Alkylrest mit einer ungeraden Anzahl an Kohlenstoffatomen oder einen mit einer Carboxylgruppe, deren Salz, Ester oder Amid substituierten Alkylrest mit einer geraden Anzahl an Kohlenstoffatomen, substituiert ist, A ein Rest der Formeln (IIIA), (IIIB) oder (IIIC) bedeutet,



in denen ALK ein geradkettiger Alkylrest mit 1 bis 6, insbesondere 1 bis 3, Kohlenstoffatomen und R_a und R_b je ein Wasserstoffatom oder eine Carboxylgruppe, deren Salz, Ester oder Amid oder ein Alkylrest mit einer ungeraden Anzahl an Kohlenstoffatomen oder ein mit einer Carboxyl-

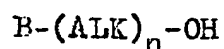
309841/1168

gruppe, deren Salz, Ester oder Amid substituierter Alkylrest mit einer geraden Anzahl an Kohlenstoffatomen ist, wobei mindestens einer der Reste R_a und R_b kein Wasserstoffatom ist, mit der Massgabe, dass weder R_a noch R_b eine Methyl- oder Methoxycarbonylgruppe ist, wenn Py ein 2-Pyridyl- oder 5-Äthylpyrid-2-yl-Rest und A ein Rest der Formel $-\text{[O-CH}_2\text{]}-$ ist.

3. 4-Methylphenoxy-3'-pyridylmethan
4. 4-n-Propylphenoxy-2'-pyridylmethan
5. 4-Methylbenzyloxy-2'-pyridyläthan
6. 1-(4-Methylbenzyloxy)-3-(2'-pyridyl)-n-propan
7. 4-Hydroxymethylphenoxy-2'-pyridylmethan
8. 4-Carboxyphenoxy-2'-pyridylmethan
9. 4-Carboxymethylphenoxy-2'-pyridylmethan
10. 4-Carboxyäthylphenoxy-2'-pyridylmethan
11. 4-Carboxyäthyl-äthylenphenoxy-2'-pyridylmethan
12. 4-ß-Carboxyäthyl-äthylphenoxy-2'-pyridylmethan
13. 4-Carbamylphenoxy-2'-pyridylmethan
14. 4-Carbamylphenoxy-3'-pyridylmethan
15. 4-Carbamylphenoxy-4'-pyridylmethan
16. 4-Carboxyäthylphenoxy-3'-pyridylmethan
17. 3-(6-Methyl)-pyridoxy-4'-methylphenylmethan
18. 3-(6-Methyl)-pyridoxy-4'-carboxyäthylphenylmethan.

309841/1168

19. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V) kondensiert,

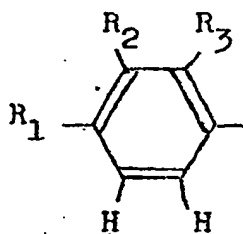


(IV)

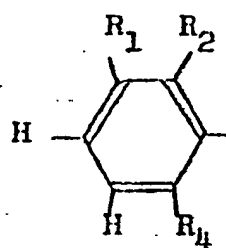


(V)

in denen n und m je den Wert 0 oder 1 haben, vorausgesetzt $n+m \neq 0$, ALK und Py wie in Formel (I) oder (II) definiert sind und B einen Rest der Formel (IA) oder (IIA) bedeutet,



(IA)



(IIA)

in denen R_1 , R_2 , R_3 und R_4 wie in Formel (I) oder (II) definiert sind.

20. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Gegenwart von Carbodiimid oder Carbonyldiimidazol kondensiert.
21. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Halogenid, vorzugsweise ein Chlorid oder Bromid, einer Verbindung der Formel (IV) oder (V) mit einem Salz, vorzugsweise einem Natrium- oder Kaliumsalz, der entsprechenden Verbindung der Formel (V) bzw. (IV) umsetzt.
22. Arzneipräparat, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 als Wirkstoff in Kombination mit pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

309841/1168

ORIGINAL INSPECTED

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.